

**Die Beeinflussung der chronotropen
Adrenalinwirkung
durch Calcium-Ionen**

Peter Huber

Aus dem Pharmakologischen Institut der Universität München

Direktor: Prof. Dr. Dr. A. W. Forst

DIE BEEINFLUSSUNG DER CHRONOTROPEN ADRENALIN-
WIRKUNG DURCH CALCIUM - IONEN

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig - Maximilians - Universität zu München

vorgelegt von

Peter Huber

aus

Freiburg im Breisgau

1959



5349/60

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Referent : Priv. Doz. Dr. Reiter

Korreferent : Prof. Dr. Dr. Forst

Dekan : Prof. Dr. Schwiegk

Tag der mündlichen Prüfung : 18. 12. 1959

I N H A L T S V E R Z E I C H N I S

	Seite
A. Vorbetrachtung	1
B. Methodik	1
1. Versuchsanordnung	1
2. Bestimmung des Natrium - und Kalium - Gehaltes im Vorhofsmuskel	2
C. Ergebnisse	
I. Wirkung verschiedener Ca - Ionen - Konzentrationen auf die Schlagfrequenz der Herzvorhöfe	3
1. Suspensionslösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$	3
2. Suspensionslösung mit 8 mM $\text{CaCl}_2/1$	3
3. Suspensionslösung mit 6 mM $\text{CaCl}_2/1$	5
4. Suspensionslösung mit 1 mM $\text{CaCl}_2/1$	6
5. Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration während der Inkubation von 2 auf 6 und 8 mM/1	6
II. Wirkung verschiedener Ca - Ionen - Konzentrationen bei gleichzeitiger Adrenalin - Dauerinfusion auf die Schlagfrequenz der Herzvorhöfe	8
1. Suspensionslösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ und Adrenalin - Dauerinfusion	8
2. Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung	10
a) Adrenalinwirkung bei verschiedener Ca - Aus- gangskonzentration der Suspensionslösung (2, 6 und 8 mM $\text{CaCl}_2/1$)	10
b) Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung von 2 auf 6 mM/1 während Adrenalin - Dauerinfusion	10
D. Besprechung der Ergebnisse mit Rückblick auf die Literatur	12
E. Zusammenfassung	19
F. Literaturverzeichnis	20
5 Textabbildungen	

A. V O R B E T R A C H T U N G

Die Bedeutung der Mineralbestandteile im Blutplasma über die Regulation des osmotischen Druckes hinaus zur Erhaltung der Lebensfunktion ist bekannt. Die spezifische Wirkung der verschiedenen Ionen konnte bis heute nicht eindeutig geklärt werden. Aufgabe war es zu untersuchen, wie Calcium-Ionen und Adrenalin zusammen die Herztätigkeit beeinflussen. Beobachtet wurde die Wirkung auf die Frequenz isolierter Rattenherz-Vorhöfe.

B. M E T H O D I K

1. Versuchsanordnung

Als Versuchstiere dienten Ratten mit einem Gewicht von 100 bis 130 g. Die Herzen der decapitierten Ratten wurden herausgeschnitten, die Vorhöfe rasch abgetrennt und sogleich in physiologische Salzlösung gelegt. Verwendet wurde die von Krebs und Henseleit angegebene Lösung, die dem Säugetierserum in bezug auf die anorganischen Salze näher kommt als Ringerlösung. Sie hat folgende Zusammensetzung in mM/l:

NaCl 118; KCl 4, 8; CaCl_2 2, 54; KH_2PO_4 1, 19; $\text{MgSO}_4 + 7 \text{H}_2\text{O}$ 1, 19; NaHCO_3 25. Glukose diente als Substrat (0, 02 M = 3, 6 g/l). Durchströmt wurde die Lösung mit 5% CO_2 - haltigem Sauerstoff. Die Vorhöfe fingen meistens nach kurzer Zeit zu zucken an. An den beiden Herzohren brachten wir je eine feine Klemme an und hängten damit den Vorhof zwischen einer Glasfritte und einem Drahthebel auf. Der Vorhof tauchte in ca. 35 ml der oben angegebenen Lösung; aus der Glasfritte perlte der 5% CO_2 - haltige Sauerstoff. Das umgebende destillierte Wasser wurde mittels eines Tauchsieders auf 37 Grad Celsius gebracht, ein Kontaktthermometer sorgte für konstante Temperatur und ein Motor mit Propeller brachte das Wasser in Bewegung, so daß die Temperatur überall gleich war. Bei jeder Kontraktion des Vorhofs tauchte nun der leichte Drahthebel in einen kleinen Quecksilbernaf und gab so Kontakt; ein Kondensator war zur Funkenlöschung parallel geschaltet. Genau beschrieben und abgebildet wurde diese Vorrichtung von Reiter. Gezählt wurden die einzelnen Kontakte mit dem Impulszähler Nr. 650 Typ JCT der Firma Jaquet (Basel). Es konnten damit von drei Vorhöfen die Frequenzen gemessen werden. Wir stellten meistens alle 10 Minuten die Frequenzen fest und trugen sie auf Millimeterpapier auf. Täglich hängten wir drei frisch präparierte Vorhöfe in die Apparatur und bereiteten die Lösung neu. Die Vorhöfe kontrahierten sich den

ganzen Tag über.

Falls solche Versuche in größerer Zahl durchgeführt werden, ist eine automatische Registriermöglichkeit der Frequenzen anzustreben. Benötigt wird dazu ein Gerät, das die elektrischen Kontakte, die bei jeder Kontraktion der Vorhöfe erzeugt werden, zählt und aufschreibt. Solche Druckzählereinrichtungen werden von den Firmen Irion und Vosseler, Zählfabrik, Schwenningen und Elmeg, Elektro - Mechanik G. m. b. H., Peine/Han. geführt. Diese Drucker könnte man über eine Kontaktuhr etwa alle 10 Minuten für 1 Minute in Betrieb setzen und die Frequenzen der verschiedenen Vorhöfe messen.

2. Bestimmung des Natrium- und Kalium-Gehaltes im Vorhofsmuskel :

Terner, Eggleston und Krebs stellten fest, daß Gehirnschnitte von Meerschweinchen und Kaninchen in der von Krebs und Henseleit angegebenen Lösung Kalium-Ionen verlieren. Bei Zugabe von Glukose und Glutaminsäure trat dieser Verlust nicht auf. Wir beobachteten wie sich dies bei den Vorhöfen verhält;

8 Vorhöfe wurden in Krebs - Henseleit - Lösung mit Glutaminsäurezusatz (0,01 molar) gebracht, 8 andere Vorhöfe in Lösung ohne Glutaminsäurezusatz. Nach 30 Minuten wurde Adrenalin infundiert, da uns auch eine etwaige Wirkung der Glutaminsäure bei Adrenalininfusion auf die Frequenz interessierte. Nach 2 1/2 Stunden nahmen wir die Vorhöfe heraus. Das Feucht- und Trockengewicht wurde bestimmt und nach der Veraschung der Natrium- und Kalium-Gehalt des Muskelgewebes. Der Natrium-Gehalt betrug bei den Vorhöfen ohne Glutaminsäurezusatz im Mittel 54,25 mM/kg Feuchtgewicht, der Kalium-Gehalt 68,3 mM/kg Feuchtgewicht. Bei den Vorhöfen mit Glutaminsäurezusatz betrug der Natrium-Gehalt 56,3 mM/kg Feuchtgewicht, der Kalium-Gehalt 70,1 mM/kg Feuchtgewicht. Die Unterschiede sind nicht signifikant. Der Zusatz von Glutaminsäure hatte statistisch keinen Einfluß auf die Frequenz.

C. E R G E B N I S S E

I. Wirkung verschiedener Calcium - Ionen - Konzentrationen auf die Schlagfrequenz der Herzvorhöfe.

1. Suspensionslösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Bevor wir die Wirkung von Calcium - Ionen und Adrenalin zusammen auf die Schlagfrequenz der Herzvorhöfe beobachten wollten, mußten wir untersuchen, welchen Einfluß die Calcium - Ionen allein auf die Frequenz ausüben. Es wurde nun zunächst von einer Lösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ ausgegangen. NaHCO_3 wurde nur 12,5 statt 25 mM/1 verwendet, da bei der höheren NaHCO_3 - Konzentration die Lösung durch ausgefälltes CaCO_3 bald trüb wurde. Nach der Inkubation nahm die Frequenz rasch ab und hielt sich dann auf einem Niveau von ca. 250 Schlägen pro Minute über mehrere Stunden (Abb. 1).

2. Suspensionslösung mit 8 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Da wir gesehen haben, wie sich die Vorhöfe in einer Lösung verhalten, die ihrer Zusammensetzung nach dem Blut ähnlich ist, interessierte uns das Verhalten der Vorhöfe bei geänderter Ca - Ionen - Konzentration, um damit die Wirkung der Ca - Ionen auf die Schlagfrequenz der Vorhöfe feststellen zu können. Wir erhöhten den CaCl_2 - Gehalt der Lösung von 2 auf 8 mM/1 und inkubierten gleich mit 8 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Ergebnis:

Die Vorhöfe kontrahierten sich kräftiger, der Drahthebel machte größere Ausschläge, die Frequenzen waren erheblich höher (Abb. 1).

Diese höheren Frequenzen hielten sich allerdings nicht auf einem Niveau wie bei 2 mM $\text{CaCl}_2/1$, sondern nahmen rascher ab (Abb. 1). Wir vermuteten, daß bei der höheren Ca - Ionen - Konzentration Ca - Ionen ausgefällt werden und bestimmten in gewissen Zeitabständen die Ca - Ionen - Konzentration der Lösung. Eine geringe Abnahme der Ca - Ionen - Konzentration konnte festgestellt werden, jedoch ist diese nicht so wesentlich, daß die Abnahme der Frequenzen darauf beruhen konnte. Es wurde z. B. der Ca - Gehalt von 3 Suspensionslösungen mit ursprünglich 6 mM $\text{CaCl}_2/1$ bestimmt, nachdem sich darin 3 Vorhöfe 4 Stunden lang kontrahierten. Die Werte betrugen 6,0; 5,8; 5,4 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Bei einem anderen Versuch mit einem Ausgangsgehalt der Lösung von 8 mM $\text{CaCl}_2/1$ betrug der Ca - Gehalt der beiden Suspensionslösungen nach 5 Stunden 7,4 und 7,15 mM/1.

Um die höheren Frequenzen auf einem Niveau halten zu können, versuchten wir Verschiedenes: Wir erneuerten in bestimmten Zeitabständen die Lösung, gaben Glukose oder Milchsäure (Na - Laktat) zu. Dies hatte jedoch keinen Einfluß auf die Frequenzabnahme.

Herzschläge/min.

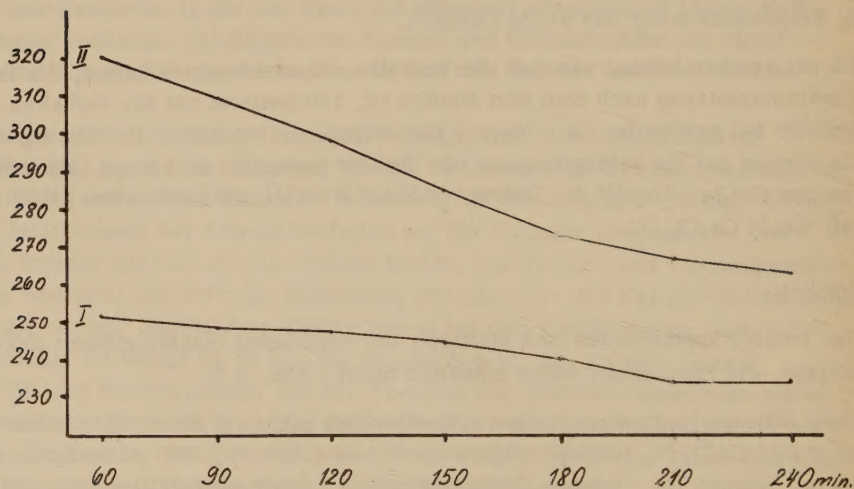


Abb. 1 : Kurve I zeigt die Frequenzen der Vorhöfe in einer Lösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ und 12,5 mM $\text{NaHCO}_3/1$. (22)
Kurve II zeigt die Frequenzen der Vorhöfe in einer Lösung mit 8 mM $\text{CaCl}_2/1$ und 12,5 mM $\text{NaHCO}_3/1$. (34) In Klammern ist die Anzahl der Versuche angegeben.

3. Suspensionslösung mit 6 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Hierbei lagen die Frequenzen wieder wesentlich höher als bei 2 mM $\text{CaCl}_2/1$, jedoch etwas niedriger als bei 8 mM $\text{CaCl}_2/1$. Interessant ist ein Vergleich der verschiedenen Ca - Ionen - Konzentrationen von 2, 6 und 8 mM/1 und den entsprechenden Frequenzen in Abb. 2. Die Frequenzen steigen im untersuchten Bereich zwischen 2 und 8 mM $\text{CaCl}_2/1$ mit dem Logarithmus der Ca - Ionen - Konzentration linear an.

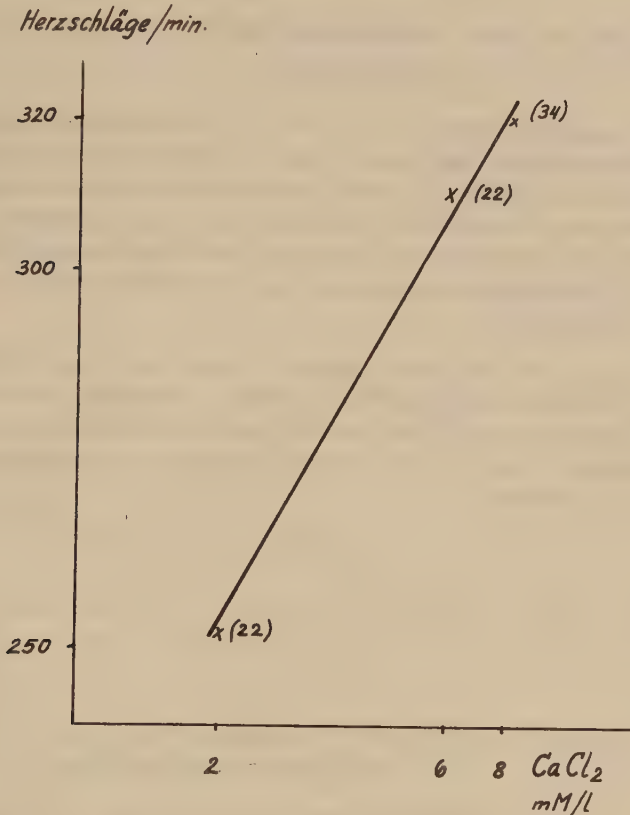


Abb. 2 : Durchschnittliche Schlagfrequenz nach 1-stündiger Inkubation bei einer Ca - Ionen - Konzentration von 2, 6 und 8 mM/1, die logarithmisch aufgetragen wurde.

In Klammern ist die Anzahl der Versuche angegeben.

4. Suspensionslösung mit 1 mM $\text{CaCl}_2/1$.

Bei einigen Versuchen erniedrigten wir die Ca - Ionen - Konzentration auf 1 mM/1. Die Vorhöfe kontrahierten sich jedoch so schwach, und die Ausschläge des Hebels waren so gering, daß die Frequenz kaum festgestellt werden konnte. Sie war niedriger als bei 2 mM $\text{CaCl}_2/1$. Bei weiteren Versuchen wurde davon abgesehen, die Ca - Ionen - Konzentration unter 2 mM/1 zu senken.

5. Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration während der Inkubation von 2 auf 6 und 8 mM/1.

Bei diesen Versuchen erhöhten wir erst nach 1 - 4 Stunden die Ca - Ionen - Konzentration von 2 auf 6 und 8 mM/1 und zwar während der Inkubation. Sogleich nach der Zugabe von Ca - Ionen stiegen die Frequenzen sprunghaft an und erreichten nach 5 Minuten ihr Maximum, das um ca. 80 Schläge/min höher lag als die Ausgangsfrequenz. Nun nahm die Schlagfrequenz rasch wieder ab. (Abb. 3) Die Frequenzzunahme war bei den Vorhöfen mit 6 und 8 mM $\text{CaCl}_2/1$ ungefähr gleich.

Da es sich zeigte, daß die Krebs - Henseleit - Lösung mit einem NaHCO_3 - Gehalt von 12,5 mM/1 ein p_H von ca. 7,0 hatte, wurden bei diesen und den folgenden Versuchen doch 25 mM NaHCO_3 genommen. Die Lösung hatte dann ein p_H zwischen 7,3 und 7,5. Ein Einfluß des p_H auf die Frequenz konnte nicht festgestellt werden.

Herzschläge/min.

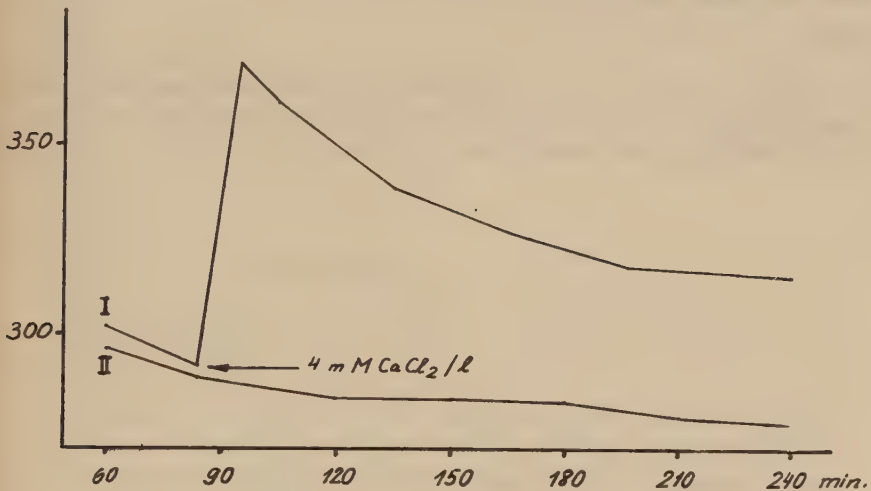


Abb. 3 : Kurve I zeigt die Frequenzen der Vorhöfe in einer Lösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ und 25 mM $\text{NaHCO}_3/1$. (11)

Nach 85 min wurde die Ca - Ionen - Konzentration von 2 auf 6 mM/1 erhöht.

Kurve II dient als Vergleichskurve und zeigt die Frequenzen der Vorhöfe in einer Lösung mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ und 25 mM $\text{NaHCO}_3/1$. (11)

In Klammern ist die Anzahl der Versuche angegeben.

II. Wirkung verschiedener Ca - Ionen - Konzentrationen bei gleichzeitiger Adrenalin - Dauerinfusion auf die Schlagfrequenz der Herzvorhöfe.

1. Suspensionslösung mit 2 mM CaCl_2 /l und Adrenalin - Dauerinfusion.

Die Versuche mit Adrenalin wurden nach dem gleichen Schema ausgeführt wie die bisherigen Versuche. Zunächst gingen wir wieder von einer Ca - Ionen - Konzentration der Lösung von 2 mM/l aus. Wir ließen die Vorhöfe ca. 45 Minuten in der Versuchsanordnung schlagen und infundierten dann Adrenalin. Adrenalin (Suprarenin Lösung 1 : 1000, Farbwerke Höchst) wurde in die Krebs - Henseleit - Lösung gebracht (1 ml auf 99 ml Lösung). In einer Minute infundierten von dieser Lösung 0,0255 ml.

Ergebnis:

Die Frequenzzunahme betrug ca. 160 Schläge/min und wurde nach 40 Minuten Adrenalininfusion erreicht. Auf diesem Niveau hielten sich die Frequenzen etwa eine Stunde lang und nahmen dann ab, (Abb. 4)

Herzschläge/min

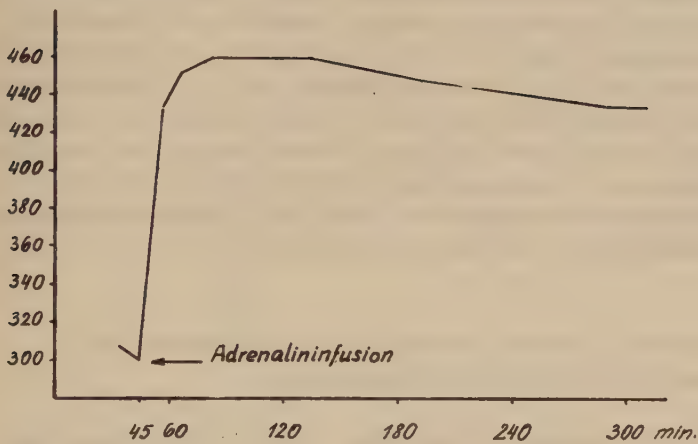


Abb. 4 : Die Kurve zeigt den Verlauf der Frequenzen bei Adrenalin-Dauerinfusion. Adrenalin wurde nach 45 Minuten Inkubation zugegeben. Die Suspensionslösung enthielt 2 mM $\text{CaCl}_2/1$; 25 mM NaHCO_3 ; 0,01 M Glutaminsäure; die anderen Bestandteile wurden nicht verändert.

Die Zahl der Versuche betrug 18.

2. Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung.

a) Adrenalinwirkung bei verschiedener Ca - Ausgangs - Konzentration der Suspensionslösung (2, 6 und 8 mM $\text{CaCl}_2/1$).

Um die Wirkung des Adrenalins bei erhöhter Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung festzustellen, erhöhten wir zunächst die Ca - Ausgangs - Konzentration der Lösung auf 6 mM/1. Zur Kontrolle und zum Vergleich liessen wir jeweils einen Vorhof mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ in der Versuchsanordnung schlagen. Es zeigte sich, daß die Frequenzzunahme bei den Vorhöfen mit 2 mM $\text{CaCl}_2/1$ größer war als bei denen mit 6 mM/1. Außerdem kontrahierten sich die Vorhöfe mit der höheren Ca - Ionen - Konzentration unregelmäßig. Bei je 5 Versuchen mit 2 und 6 mM $\text{CaCl}_2/1$ betrug z. B. die Frequenzzunahme bei den Vorhöfen mit 2 mM/1 171, bei den mit 6 mM/1 131 Schläge pro Minute. Von den 5 Vorhöfen mit 6 mM $\text{CaCl}_2/1$ kontrahierten sich 3 unregelmäßig. Ein Vorhof, der sich mit 1 mM $\text{CaCl}_2/1$ nur schwach kontrahierte, zeigte nach Adrenalininfusion eine Frequenzzunahme von 176 Schlägen pro Minute. Eben- solche Versuche wurden in Lösungen mit 8 mM $\text{CaCl}_2/1$ ausgeführt; die Ergebnisse waren ähnlich wie die mit Lösungen von einem Ca - Gehalt von 6 mM/1.

b) Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung von 2 auf 6 mM/1 während Adrenalininfusion.

Weitere 20 Versuche wurden so durchgeführt, daß während der Infusion von Adrenalin die Konzentration an Ca - Ionen von 2 auf 6 mM/1 erhöht wurde. Wir erhöhten die Ca - Ionen - Konzentration gewöhnlich nach einstündiger Adrenalininfusion, da nach dieser Zeit die Schlagfrequenz ihr Maximum erreicht hat.

Nach Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration blieb bei keinem der Vorhöfe die Frequenz unverändert: Bei 18 Vorhöfen hatten die Frequenzen nach 5 Minuten durchschnittlich um 20 Schläge pro Minute abgenommen. Nur 2 Vorhöfe hatten nach 5 Minuten eine erhöhte Frequenz von 8 und 20 Schlägen/min. 13 der Vorhöfe kontrahierten sich unregelmäßig. Nach einer Stunde lagen die Frequenzen von 14 Vorhöfen um 60 Schläge/min unter den Maximalfrequenzen. Die restlichen 6 Vorhöfe zeigten nach einer Stunde eine Zunahme von 12 Schlägen/min. Eine dieser Kurven ist in Abb. 5 zu sehen. Die erhöhte Ca - Ionen - Konzentration bewirkt bei gleichzeitiger Adrenalininfusion eine Störung der Reizbildung.

Herzschläge/min.

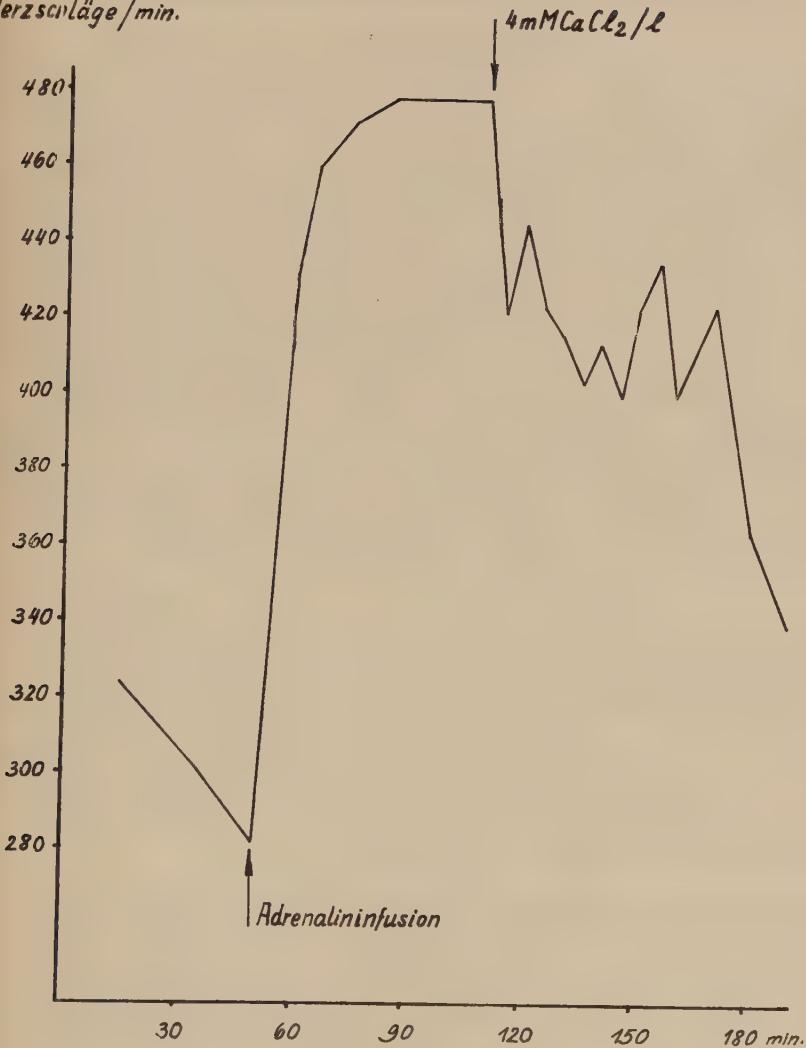


Abb. 5 : Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration von 2 auf 6 mM/l während der Adrenalininfusion. Zugabe von Adrenalin nach 50 min, Zugabe von Ca - Ionen nach 110 min.

D. BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE MIT RÜCKBLICK AUF DIE LITERATUR

Erstmals machten Ishihara und Pick pharmakologische Untersuchungen an isoliert schlagenden Purkinjeschen Fäden frisch entbluteter Hunde und Kaninchen. Die Purkinje Fäden wurden auf einen Objektträger gebracht und mit dem Mikroskop beobachtet. (Ringerlösung, $1/2$ bis 1 ccm pro Objektträger) Bei Adrenalinzugabe (Suprarenin in Verdünnungen von 1 : 20 000 bis 1 : 100 000) betrug die Frequenzzunahme bis zu 100 % (von 60 auf 120 Schläge pro Minute). Besonders erhöht wurde die Adrenalinwirkung bei Zugabe von CaCl_2 oder BaCl_2 . Ein stillstehender Faden, der mit Adrenalin nicht zum Schlagen zu bringen war, konnte mit Adrenalin und BaCl_2 oder durch Vorbehandlung des Fadens mit BaCl_2 zu kräftigen, rhythmischen Pulsen erweckt werden. Zugabe von 2 Tropfen CaCl_2 bewirkte kräftigere und raschere Kontraktionen (erst 60 , dann 80 Schläge/min). Im Gegensatz zu der CaCl_2 - Wirkung stellte P i c k in allen Fällen, in denen KCl auf die automatischen Kontraktionen der Purkinje Fäden einwirkte, ausnahmslos eine Abschwächung und Vernichtung der Automatie fest.

G o l d e n b e r g und R o t h b e r g e r maßen das Elektro- und Mechanogramm an Purkinje Fäden von Hunden, die durch Nackenstich getötet wurden; dabei geben sie auch eine genaue Beschreibung der Präparation von Purkinje Fäden an. Sie stellten fest, daß das Elektrogramm beim Purkinje Faden fast doppelt so lang dauert als das Mechanogramm und die absolute Refraktärphase. Die Frequenzen der Purkinje Fäden betrugen 6 - 60/min. 30 bis 40 Minuten nach dem Einspannen begannen sich die Fäden zu kontrahieren; einige wurden durch Adrenalinzugabe zum Schlagen gebracht.

Bekanntlich steht die Dauer der Kammersystole am ganzen Herzen in einem bestimmten Verhältnis zur Dauer der Herzperiode, also zur Schlagfrequenz. Bei steigender Frequenz verkürzt sich besonders die Diastole, die Systole viel weniger. Beim Purkinje Faden scheinen solche Beziehungen nach G o l d e n b e r g und R o t h b e r g e r nicht zu bestehen. So fanden sie im Mechanogramm eine Dauer von 0,25 sec bei Frequenzen von 10, 30, 65 und 120/min; dasselbe gilt für das Elektrogramm. Die längere Dauer des Elektrogramm im Verhältnis zum Mechanogramm scheint eine Besonderheit des Purkinje Fadens, bzw. der spezifischen Muskulatur zu sein, vermuten G o l d e n b e r g und R o t h b e r g e r. Die zweite träge Schwankung der Stromkurve scheint nicht der Nachschwankung des EKG vom ganzen Herzen zu ent-

sprechen, sondern zum Teil schon dem Nachpotential anzugehören.

Eine Zusammenfassung der bis 1947 an Kalt- und Warmblütern unter Ca - Wirkung beobachteten Erscheinungen gibt R o d e c k ; eine solche über die spezifische Ionenwirkung des Kalium auf Herzfrequenz und EKG geben K o p f und R e u t e r :

D u n g e r n und F u n d n e r injizierten Versuchspersonen 10 ccm einer 10 % CaCl_2 - Lösung, wodurch der Ca - Gehalt des Blutserums etwa auf das Doppelte stieg. Es wurde eine starke Frequenzabnahme beobachtet. Zu den gleichen Ergebnissen kamen F u j i m o r i , I w a s a k i und V i d r a s c o . K u p a s fand nach i. v. Injektion von 10 ccm einer 10 % CaCl_2 - Lösung bei 33 Versuchspersonen folgendes:

In 10 Fällen (30 %) blieb die Frequenz gleich; in 20 Fällen (61 %) nahm die Frequenz ab und in 3 Fällen (9 %) nahm die Frequenz zu.

R o d e c k stellte sich die Aufgabe, diese unterschiedlichen Ergebnisse über die Ca - Wirkung zu prüfen und zu erklären. Die Ursache für die verschiedenen Befunde vermutete er in der unterschiedlichen Methodik und Dosierung. In drei verschiedenen Versuchsanordnungen mit insgesamt 150 Versuchen untersuchte er die Wirkung des CaCl_2 auf den Aktionsstrom des Kaltblüterherzens. Die Herzen wurden vorsichtig aus den Fröschen herauspräpariert und 5 Minuten in mit Sauerstoff durchperlte Ringerlösung gebracht. Darauf wurde der Aktionsstrom aufgenommen. Die Ableitungselektroden lagen an Herzbasis und Herzspitze. Ausgangslösung war Ringer, NaHCO_3 wurde weggelassen. Es wurden 10 Lösungen mit steigendem Ca - Gehalt verwendet:

Lösung I: CaCl_2 0,04 %; KCl 0,01 %; NaCl 0,68 %; $\text{Ca/K} = 4$.

Lösung X: CaCl_2 0,5 %; KCl 0,01 %; NaCl 0,22 %; $\text{Ca/K} = 50$.

Bei Einwirkung der Lösungen mit einem CaCl_2 - Gehalt von 0,04 bis 0,08 %, welche hier nur interessieren, zeigte sich eine zunehmende Verlängerung des Aktionsstroms und eine Abnahme der Frequenz. Es wurden ferner mehrere Versuche gemacht, bei denen unter Einwirkung von normaler Ringerlösung die Dauer des Aktionsstroms bei verschiedener Frequenz geprüft wurde. Dabei zeigte sich die Abhängigkeit der Aktionsstromlänge von der Frequenz. Eine relativ lange Aktionsstromdauer findet man bei niedriger Frequenz und umgekehrt. Es zeigt sich jedoch, daß beim Froschherzen die Dauer des Aktionsstrombildes einen großen Schwankungsbereich hat, so daß es nicht möglich ist, genaue Angaben über die Abhängigkeit der Aktionsstromdauer von der Frequenz zu machen. Ebenso wenig kann die Aktionsstromlänge der unter Ca - Wirkung stehenden Herzen mit der normaler Herzen bei gleicher Frequenz verglichen werden; man kann diesen Vergleich nur am gleichen Herzen treffen. Bei steigender CaCl_2 - Konzentration zeigte sich das physiologische Verhältnis zwischen

Frequenz und Aktionsstromdauer gestört (R o d e c k).

Die Einführung der Technik der Glaskapillarelektrode, mit deren Hilfe es möglich wurde, das Membran- und Aktionspotential einzelner Zellen zu messen, eröffnete neue Wege (C o l e , C u r t i s , L i n g , G e r a r d).

Am excidierten spontan schlagenden Purkinje Faden von Hunde- und Ziegenherzen maßen C o r a b o e u f und W e i d m a n n , D r a p e r und W e i d m a n n das Membran- und Aktionspotential.

T r a u t w e i n und Z i n k maßen auf diese Weise das Membran- und Aktionspotential an Purkinje Fäden und excidierten Myocardfasern von Warm- (junge Hunde und Katzen) und Kaltblütern (Winter- und Sommerfrösche; excidierte und in situ schlagende Herzen). In einer Versuchsreihe wurde der Ca - Gehalt der Ringerlösung auf 50 und 75 % verringert. Es zeigten sich kurze und kraftlose Kontraktionen (Froschherz) bei unveränderter Höhe des Aktionspotentials. Die Ergebnisse zeigten, daß die Potentiale gegenüber der Norm nicht erheblich abweichen bei Verwendung Ca - armer Ringerlösung. Das normale Arbeitsmyocard zeigte, daß das Membranpotential während des Schlagintervalls konstant bleibt. Während der Erregung erfolgt dann plötzlich ohne Übergang aus völliger Ruhe heraus die Umladung. Anders waren die Verhältnisse am Sinusknoten. Das Membranpotential bleibt während des Schlagintervalls nicht konstant; es findet eine langsame Depolarisation statt (Froschherz). Bei Erniedrigung der Temperatur findet die Depolarisation langsamer statt, der Schwellenwert bleibt unverändert (T r a u t w e i n , G o t t s t e i n und F e d e r s c h m i d t). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen C o r a b o e u f und W e i d m a n n , die das Membranpotential von Kälber- und Schafherzen maßen. Temperaturänderungen zwischen 40 und 25 Grad C blieben ohne wesentlichen Einfluß auf das Ruhepotential und den Aktionspotentialüberschuß. Bei Abkühlung wurde der Verlauf des Aktionspotentials wesentlich verlangsamt.

G r e i n e r und G a r b stellten fest, daß die Reizschwelle der Papillarmuskeln durch Ca und Mg etwas erhöht wurde. Papillarmuskeln von Katzen wurden 53 mal in der Minute 10 msec lang gereizt (Locke's Lösung) und die Reizschwelle bestimmt.

W e i d m a n n untersuchte die Wirkung von Ca - Ionen auf excidierte Purkinje Fäden von Kälbern und Schafen und maß dabei das Membran- und Aktionspotential. Er verwendete Tyrode - Lösung (2,6 mM $\text{CaCl}_2/1$), deren Ca - Gehalt er um das Vierfache erhöhte oder um das Vierfache erniedrigte.

Der Mg - Gehalt wurde nicht verändert. Dabei stellte er folgendes fest:
In Ca - reicher Lösung nahm die Länge der elektrischen Diastole zu.
Vermehrung oder Verminderung des Ca - Gehaltes der extrazellulären Flüssigkeit hatte keinen bemerkenswerten Einfluß auf die Größe und Form des Aktionspotentials. Das Schwellenpotential in Ca - reicher Lösung wurde vermindert.

Die unterschiedlichen Ergebnisse in der Literatur - in der Mehrzahl der Arbeiten werden als Wirkung des Calciums auf das Froschherz Frequenzverlangsamung und Aktionsstromverlängerung (als Wirkung des Kalium Frequenzsteigerung und Aktionsstromverkürzung) beschrieben - dürften darauf beruhen, daß teilweise mit K- und Ca- Konzentrationen gearbeitet wurde, die bereits toxisch sind, so daß durch Gewebsschädigung eine Verlangsamung der Frequenz und Verkürzung der Aktionsstromdauer auftrat. Ebenso können Versuche an Personen oder Ganztieren andere Ergebnisse liefern als am isolierten Herzen, da bei diesen die Wirkung der Ionen auf das Zentralnervensystem einen Einfluß haben kann. Ferner spielt die Präparationsmethode eine Rolle, ob Vorhof- oder Kammerpräparation. Will man die spezifische Wirkung bestimmter Ionen erkennen, dann muß die Suspensionslösung in dem Bereich bleiben, in dem diese charakteristischen Wirkungen deutlich werden. Deshalb variierten wir in unseren Versuchen an über 200 Rattenherz - Vorhöfen die Ca - Ionen - Konzentration nur zwischen 2 und 8 mM $\text{CaCl}_2/1$. In jedem Versuch, in dem die Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung mehr als 2 mM/l betrug, waren auch die Frequenzen höher als bei 2 mM $\text{CaCl}_2/1$. Dabei war es gleich, ob die Ca - Ausgangs - Konzentration der Lösung erhöht war oder während des Versuches durch Zugabe von CaCl_2 die Konzentration erhöht wurde.

Bei der latenten Tetanie (Spasmophilie) besteht eine erhebliche Erregbarkeit. Die gesteigerte neuromuskuläre Erregbarkeit findet in der Györgyschen Formel ihre Erklärung, sie ist abhängig von dem Quotienten $\frac{\text{Na} \cdot \text{K} \cdot \text{OH}}{\text{Ca} \cdot \text{Mg} \cdot \text{H}}$. Ist Ca - Mangel die Ursache der Spasmophilie, so liegt der Serumspiegel zwischen 7 und 9 mg %. Zur Diagnosesicherung dient nun neben den bekannten Zeichen, wie Chvostek, Trousseau usw. das EKG. Dieses zeigt interessanterweise eine Verlängerung des gesamten Erregungsablaufes am Herzen (Verlängerung der Überleitungszeit, Q - T verlängert, T abgeflacht). Das heißt also, daß die Herzfrequenz niedriger geworden ist bei vermindertem Ca - Gehalt.

Die zahlreichen Versuche, die an Purkinje Fäden gemacht wurden, können wahrscheinlich nicht ohne weiteres mit denen an Herzvorhöfen verglichen werden, da es möglich ist, daß bei ersteren die Reizbildung anders beeinflußt wird als am Sinusknoten, nimmt doch die Fähigkeit zur Reizbildung vom Venensinus bis zur

Herzspitze (Tertiäres Reizbildungszentrum) fortlaufend ab. Der Sinusknoten reagiert möglicherweise empfindlicher auf Ionenänderungen als die Purkinje Fäden.

Adrenalin erzielt als Wirkstoff des Sympathikus die gleichen Effekte wie der Sympathikus selbst; es wirkt auf das Herz in jeder Richtung fördernd. Die Frequenzsteigerung betrug bei unseren Versuchen ca. 160 Schläge/min. O t s u - k a untersuchte die Adrenalinwirkung an Purkinje Fäden von Schafen mit Mikroelektroden und fand, daß die Zunahme der Schlagfrequenz hauptsächlich auf einer Zunahme der Steilheit des Präpotentials beruht, zu einem geringeren Teil auf einer Verschiebung des Schwellenpotentials (von 74 auf 84 mV) in Richtung Hyperpolarisation. Ferner beobachtete er eine Zunahme der maximalen Anstiegsteilheit des Aktionspotentials, des Überschusses des Aktionspotentials und eine Zunahme des Maximalwertes des diastolischen Potentials.

Im Ruhezustand ist die Zellmembran polarisiert, d. h. ihr Äußeres ist positiv gegenüber dem Zellinnern. Diese Polarisation nimmt im Sinusgewebe während der Diastole ab bis ein Schwellenwert erreicht wird, bei dem die neue Erregung entsteht. Unter Adrenalinwirkung wird nun, wie oben beschrieben, hauptsächlich diese sogenannte diastolische Depolarisation beschleunigt. Erzeugt wird das Membranpotential durch Konzentrationsunterschiede der einzelnen Ionen im Innern der Zelle gegenüber denen der umgebenden Flüssigkeit. Die Ionen sind getrennt durch eine Membran, die ein Hindernis für die freie Diffusion der Ionen ist und deren Durchlässigkeit für die verschiedenen Ionen sich ändert. Bekanntlich ist im Inneren der Zelle die Konzentration an K - Ionen größer, die an Na - und Cl - Ionen dagegen kleiner als in der umgebenden Flüssigkeit. Das Ruhepotential ist ein K - Diffusionspotential, auch im Vorhofgewebe. Im Moment der Erregung steigt die Permeabilität der Membran für Na - Ionen auf das 500 fache. Entsprechend dem Konzentrationsgefälle strömt daher Na von außen nach innen, so daß das Zellinnere positiv wird. Nun wird das Natrium durch aktive Tätigkeit der Zelle wieder hinausgebracht; die Permeabilität für Natrium wird wieder geringer. Auch die K - Permeabilität hat zugenommen, so daß der Ausstrom von Kalium zu einer raschen Abnahme des Aktionspotentials führt.

Die rasche Depolarisation während Adrenalininfusion kann also auf einer noch größeren Durchlässigkeit der Membran für Na - Ionen oder auf einer geringeren Durchlässigkeit für K - Ionen beruhen. O t s u k a sieht eine Möglichkeit der Adrenalinwirkung darin, daß der aktive Ionentransport gesteigert wird, und zwar der Na - Auswärtsstrom und der K - Einwärtsstrom, da gefunden wurde (R o - b e r t s o n und P e y s e r ; Katzenventrikel), daß geringe Adrenalingaben

den intrazellulären Na - Gehalt vermindern und den Einwärtsstrom von radioaktivem Kalium fördern (B o r n und B ü l b r i n g ; glatter Muskel). So könnte man die schnellere Depolarisation nach Adrenalingabe erklären, ohne daß eine Durchlässigkeitsänderung der Membran für Na - und K - Ionen nötig wäre, da eine Abnahme der Na - -Konzentration und eine Zunahme der K - Konzentration im Zellinnern den K - Ausstrom nur wenig, den Na - Einstrom dagegen stark beeinflussen würden.

Interessant ist auch eine Betrachtung der Wirkung des Acetylcholins, das eine dem Adrenalin entgegengesetzte Wirkung am Herzen hat; es bewirkt eine Hemmung der Erregungsvorgänge am Vorhof des Herzens. T r a u t w e i n und D u d e l untersuchten die Acetylcholinwirkung an Präparaten, die aus noch spontan schlagenden rechten Vorhöfen des Hundeherzens ausgeschnitten wurden. Es zeigte sich eine Unterdrückung der langsamen diastolischen Depolarisation, eine Verkürzung des Aktionspotentials und eine Zunahme des Ruhepotentials nach Acetylcholingabe. Während dieser Hyperpolarisation nimmt der Membranwiderstand ab durch Erhöhung der K - Permeabilität; diese ist die unmittelbare Ursache für die Hemmung der Erregungsvorgänge (T r a u t w e i n). Die Verkürzung des Aktionspotentials ist verständlich, da der Ausstrom von Kalium durch eine Erhöhung der K - Leitfähigkeit beschleunigt wird. Die zu Beginn der Erregung stark vergrößerte Na - Permeabilität kann bei annähernd so großer K - Leitfähigkeit nur noch zu geringerer Depolarisation führen.

Bei allen Versuchen mit erhöhter Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung konnte eine Förderung der Erregungsbildung beobachtet werden. In Versuchen an Herzmuskelstreifen beobachtete R e i t e r die Beeinflussung des Kationentransportes durch Calcium. Es zeigte sich eine Abhängigkeit der K - Rückresorption als auch der Na - Elimination von der Anwesenheit von Ca - Ionen in der Außenlösung, und zwar nahm die K - Rückresorption und die Na - Elimination bis zu einer Ca - Ionen - Konzentration von 3,2 mM/l zu; der K - Gehalt steigt bei höherer Ca - Ionen - Konzentration noch weiter an. Eine ähnliche Wirkung könnte die erhöhte Ca - Ionen - Konzentration auch auf das Sinusgewebe des Vorhofs ausüben und damit als eine Ursache der gesteigerten Frequenzen angesehen werden: Durch die Zunahme der K - Rückresorption und der Na - Elimination könnte die Repolarisationszeit verkürzt werden und der Erregungsablauf insgesamt beschleunigt werden. R e i t e r beobachtete weiter, daß nach längerer Inkubationszeit (nach 30 min) bei erhöhter Ca - Ionen - Konzentration der Kalium - Gehalt der Zelle vermindert und der Natrium - Gehalt erhöht war. Dieser Effekt könne auf einer Zunahme der intracellulären Calciumkonzentration beruhen, die möglicherweise die Na - Elimination hemmt und damit auch die

K - Rückresorption. Falls solche Verhältnisse auch im Sinusgewebe gelten, könnte dadurch vielleicht erklärt werden, wieso bei höherer Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung die höheren Frequenzen sich nicht auf einem Niveau halten wie bei 2 mM $\text{CaCl}_2/1$: Es besteht ein Konzentrationsgefälle für Calcium von außen nach innen. Da Calcium nur langsam in den Nerven und Herzmuskel diffundiert, dauert es gewisse Zeit bis sich der Ca - Gehalt der Zelle angereichert hat. Wird nun die hemmende Wirkung auf die Na - Elimination und K - Rückresorption stärker, so würde die Repolarisationszeit wieder verlängert werden.

Was die Beeinflussung der Adrenalinwirkung durch Ca - Ionen anbelangt, so hätte man erwarten können, daß die Erregungsbildung noch weiter gefördert wird, da, wie bisher beschrieben, sowohl Adrenalin als auch Ca - Ionen allein eine fördernde Wirkung haben. Erhöhte Ca - Ionen - Konzentration bei gleichzeitiger Adrenalininfusion führte jedoch zur Irregularität, die Erregungsbildung wurde gestört.

Es ist bekannt, daß an geschädigten Herzen das Ruhepotential erniedrigt ist, wobei die Tendenz zur Automatie und die Steilheit des Schrittmacherpotentials erhöht ist (D u d e l und T r a u t w e i n). Es wäre möglich, daß unter Adrenalin- und Calciumwirkung die Repolarisation des Aktionspotentials nicht vollständig erfolgt. Die neue Erregung würde dann bei einem niedrigeren Membranpotential beginnen, so daß der normale Erregungsablauf gestört wäre.

E. Z U S A M M E N F A S S U N G

Es wurde die Wirkung von verschiedenen Ca - Ionen - Konzentrationen mit und ohne Adrenalininfusion auf die Schlagfrequenz isolierter Herzvorhöfe von Ratten untersucht.

1. Erhöhte Ca - Ionen - Konzentration der Suspensionslösung (6 und 8 mM/l) bewirkt eine erhöhte Schlagfrequenz der Herzvorhöfe.
2. Zugabe von Ca - Ionen während der Inkubation von 2 auf 6 und 8 mM/l hat ein sprunghaftes Ansteigen der Frequenzen um ca. 80 Schläge/min zur Folge.
3. Die Frequenzen bei erhöhter Ca - Ionen - Konzentration nehmen rascher ab als bei einer Konzentration von 2 mM/l.
4. Niedrigere Ca - Ionen - Konzentration (1 mM/l) bewirkt niedrigere Frequenzen und schwächere Kontraktionen der Vorhöfe.
5. Adrenalininfusion bei einer Ca - Ionen - Konzentration von 2 mM/l erhöht die Frequenzen um 160 Schläge/min.
6. Bei erhöhter Ca - Ausgangskonzentration führte Adrenalininfusion zur Irregularität, die Frequenzzunahme war geringer.
7. Erhöhung der Ca - Ionen - Konzentration während Adrenalininfusion führte ebenfalls zur Irregularität und hatte eine Abnahme der Frequenzen zur Folge.

F. L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

- Born, G. V. R., and Bülbring, E.: J. Physiol. (Lond.) 131, 690 (1956).
- Coraboeuf, E. und Weidmann, S.: Helv. Physiol. et Pharm. Acta 12, 32, (1954).
- Draper, M. H. u. Weidmann, S.: J. of Physiol. 115, 74 (1951).
- Dungern, M. v. und Fundner, H. J.:
Z. exper. Med. 106, 433 (1939).
- Fujimori, K.: Acta Scholae med Kyoto 16, 36 (1933).
- Goldenberg, M. u. Rothberger, C. J.:
Pflüg. Archiv 237, 68, 295 (1936).
- Greiner, T. H. u. Garb, S.: J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 98, 215 (1950).
- Ishihara, M. u. Pick, E. P.: J. Pharmacol. a. Exper. Ther. 29, 355 (1926).
- Iwasaki, H.: Z. exper. Med. 97, 336 (1936).
- Kopf, R. u. Reuter, H. W.: Pflügers Arch. 249, 513 (1947).
- Krebs, H. A. u. Henseleit, K. Z. physiol. Chemie 210, 33 (1932).
- Kupas, J.: Med. Welt 453 (1940).
- Otsuka, M.: Pflüg. Arch. 266, 512 (1958).
- Reiter, M.: Arch. exper. Path. u. Pharmakol. 229, 233 (1956).
- Reiter, M.: Pflüg. Arch. 267, 158 (1958).
- Robertson, W. van, B. and Peyser, D.:
Amer. J. Physiol. 166, 277 (1951).
- Rodeck, H.: Pflüg. Arch. 249, 470 (1947); 250, 91 (1948).
- Terner, C., Eggleston, Krebs, H. A.:
Biochem. J. 47, 139 (1950).
- Trautwein, W. u. Zink, K.: Pflüg. Arch. 256, 68 (1952/53).
- Trautwein, W, Gottstein, U., Federschmidt, K.:
Pflüg. Arch. 258, 243 (1953).
- Trautwein, W. u. Dudel, J.: Pflüg. Arch. 266, 324 (1958); 266, 653 (1958).
- Trautwein, W. u. Dudel, J.: Pflüg. Arch. 267, 553 (1958).
- Vidrasco, C.: Ref. Ber. Physiol. 117, 464 (1940).
- Weidmann, S.: J. Physiol. 129, 568 (1955).

L E B E N S L A U F

Ich wurde am 26. Juni 1934 in Freiburg im Breisgau als Sohn des damaligen ordentlichen Professors der Technischen Hochschule Dresden, Dr. Bruno Huber, und seiner Ehefrau Lucie Huber, geborene Gerber, geboren. Von 1940 bis 1944 besuchte ich die Volksschule in Tharandt bei Dresden, von 1944 bis 1946 das Vitzthum-Gymnasium in Dresden. 1946 folgte mein Vater einem Ruf an die Universität München. Ich wohnte zunächst bei meinem Großvater, Dr. J. Gerber, in Tiengen bei Waldshut und ging bis 1949 in die Hoehrheinschule in Waldshut. Dann besuchte ich das Alte Realgymnasium in München, an dem ich im Juli 1953 das Abitur machte. Mein Studium begann ich im Winter - Semester 1953/54 in München, wo ich 1956 die ärztliche Vorprüfung und 1959 die ärztliche Prüfung ablegte.

